

Erfahrungen bei der oralen Therapie
des Diabetes mellitus mit Sulfonylharnstoffen
und Biguanid-Präparate

Isak Działoszycki

1961

Aus der III. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses
München-Schwabing und der Stoffwechsel-Abteilung
des Städtischen Krankenhauses München Am Biederstein
Chefarzt: Professor Dr. Dr. F. Steigerwaldt

ERFAHRUNGEN BEI DER ORALEN THERAPIE DES DIABETES MELLITUS
MIT SULFONYLHARNSTOFFEN UND BIGUANID-PRÄPARATEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Isak Dzialoszycki

aus Radom/Polen

München 1961

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. Dr. F. Steigerwaldt

Coreferent: Professor Dr. W. Seitz

Tag der mündlichen Prüfung: 19. DEZ. 1961



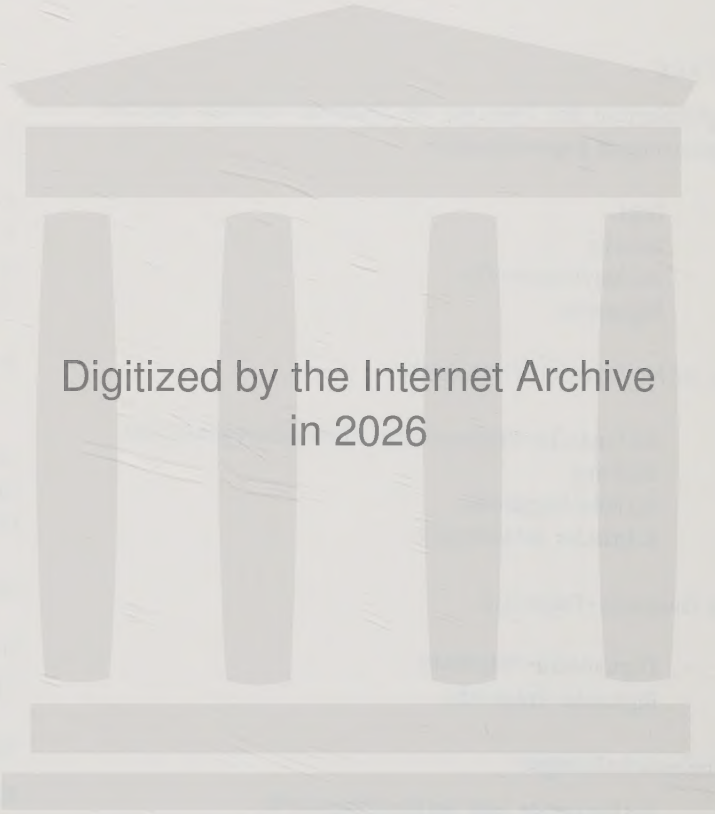
"UNI" Druck - München 13 - Amalienstrasse 85

DEM ANDENKEN MEINER MUTTER

GEWIDMET

I N H A L T

	Seite
Einleitung	
I. Möglichkeiten der Therapie des Diabetes mellitus und ihre Abgrenzungen gegeneinander	3
a) Diät	3
b) Insulin	3
c) Sulfonylharnstoffe	4
d) Biguanide	7
II. Die Sulfonylharnstoff-Präparate	8
a) Sulfonamid-Präparate mit chemotherapeutischer Wirkung	8
b) Sulfonylharnstoffe	10
c) Klinische Erfahrungen	13
III. Die Guanidin-Präparate	16
a) Diguandidin-Präparate	16
b) Biguanid-Präparate	17
IV. Nebenerscheinungen	23
a) Sulfonamide und Sulfonylharnstoffe	23
b) Biguanide	24
Zusammenfassung	26
Literaturverzeichnis	28
Lebenslauf	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555220_0071

E I N L E I T U N G

Als BANTING und BEST (1921) das Insulin entdeckten, schien das Problem der Behandlung des Diabetes mellitus zunächst gelöst. Doch kurz darauf stellte sich heraus, daß nicht jede diabetische Stoffwechselstörung auf Insulinmangel beruht, sondern daß andere, dem Insulineffekt entgegenwirkende Faktoren beteiligt sein können, wie z.B. die Hormone aus Schilddrüse, Hypophysenvorderlappen, Nebenniere und auch das Glukagon. In den letzten Jahren wurden noch Stoffe anderer Natur entdeckt, die die Insulinwirkung zu hemmen vermögen (Lipoprotein, Insulinase). Die teilweise Unansprechbarkeit mancher Patienten auf Insulin und die Abscheu vieler gegen die tägliche Injektion, besonders der älteren (Patienten), führten dazu, daß die sog. antidiabetischen Mittel ihr Dasein weiterführen konnten.

Die Geschichte der oral-wirksamen blutzuckersenkenden Substanzen begann mit der Feststellung von WATANABE, daß Guanidin in Dosen von 150 - 250 mg/kg bei Kaninchen deutlich den Blutzucker senkt. Da diese Substanzen gleichzeitig neurotoxische Störungen bei den Versuchen zeigten, versuchte FRANK durch eine Änderung des Moleküls diese zu beseitigen. So entstand das Decamethylendiguanidin (Synthalin A) und in Weiterentwicklung das Dodecamethylendiguanidin (Synthalin B), welche 1926 in die Klinik eingeführt wurden. Die Hoffnung, die anfangs auf diese Präparate bei der Behandlung gesetzt wurde, erfüllte sich jedoch nicht, weil es sich bald herausstellte, daß sie schädigend auf Magen-Darm-Kanal und Leber wirkten. Deshalb wurden diese Stoffe nicht mehr angewandt und verschwanden allmählich aus der Diabetes-Therapie.

Man suchte weiter nach anderen Möglichkeiten der oralen Therapie des Diabetes mellitus, aber es war zunächst vergebens. Erst 1942 wurden die Sulfonamide durch die Arbeiten von JANBON und Mitarbeitern, wegen ihrer blutzuckersenkenden Wirkung, in den Mittelpunkt gerückt. Es handelte sich damals um eine Verbindung, das Para-Amino-Phenylsulfonamidisopropylthiodiazol, die unter dem Namen IPTD in der Literatur beschrieben ist. Bemerkenswert ist, daß nach Gaben von 3 g dieses Präparates noch bis zu einer Woche Spuren im Harn nachgewiesen werden können. Bei der ersten klinischen Anwendung des IPTD wurden ernste hypoglykämische Zwischenfälle beobachtet mit Bewußtseinsstörungen und sogar Todesfällen. Die meisten Störungen konnten durch sofortige Traubenzuckergaben beseitigt werden. Diese Hypoglykämie-Zustände entsprachen ziemlich genau dem Bild einer Insulin-Hypoglykämie. Das regte LOUBATIERES an, den Wirkungsmechanismus des IPTD zu un-

tersuchen. Er erkannte, daß bei pankreasextomierten Hunden das IPTD wirkungslos war. Aber bei Hunden, denen man noch 1/6 der Pankreasdrüse zurückließ, war die IPTD-Wirkung erfolgreich. So schlug LOUBATIERES 1946 das IPTD als geeignet für die Diabetes-Therapie vor.

Aber damals interessierten den Kliniker die Sulfonamide mehr als Chemotherapeutikum. Die hypoglykämische Wirkung, die dabei auftrat, wurde als störend empfunden, sofern man sich ihrer überhaupt bewußt war. So dauerte es bis 1955, als durch FRANKE und FUCHS eine Arbeit über die klinische Erprobung des Präparates BZ 55 (Invenol bzw. Nadisan) veröffentlicht wurde. Diese Substanz wurde hergestellt durch die Zusammenarbeit der Wissenschaftlichen Abteilungen der Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt a. Main, und der Firma Boehringer & Soehne, Mannheim-Waldhof. Kurz darauf erschien ein weiteres Präparat im Handel, das D 860, als Rastinon bzw. Artosin bekannt. Mit diesen Präparaten wurden in Deutschland zum ersten Mal dem Kliniker orale antidiabetische Mittel mit möglichst günstiger blutzuckersenkender Wirkung in die Hand gegeben.

In den Vereinigten Staaten arbeiteten Wissenschaftler - durch die in Deutschland erzielten Erfolge mit einer oralen Diabetes-Therapie angeregt - an den klinischen Untersuchungen der Guanidin-Derivate (Phenyläthyl-Biguanid), die zum Unterschied gegenüber den Sulfonamiden auch bei Kindern und Jugendlichen mit Erfolg angewandt werden konnten. Diese Erfahrungen regten auch die Forscher in den europäischen Ländern an, besonders in Deutschland. Aber bald wurde die Freude getrübt, als sich herausstellte, daß beim größten Teil der Patienten bei höheren Dosierungen oder längeren Verabreichungen intestinale Nebenerscheinungen hervortraten, wie z.B. Appetitlosigkeit und Erbrechen. Die Folge war, daß diese Präparate sich in Europa nicht durchzusetzen vermochten. Die Situation änderte sich schnell, als die Firma Grünenthal ein Butyl-Biguanid-Präparat für die klinische Erprobung zur Verfügung stellte. Die Resultate waren wegen der besseren Verträglichkeit günstiger und bald wurde in allen europäischen Ländern mit der Erprobung dieses Präparates begonnen.

Der Wirkungsmechanismus der Biguanide ist - ebenso wie der der Sulfonylharnstoffe und auch des Insulins - noch umstritten. Im Mai 1960 fand ein Internationales Biguanid-Symposium statt. Auf Grund der Erfahrungen, die bei dieser Gelegenheit ausgetauscht wurden, erschien es wünschenswert, vorerst das Butyl-Biguanid noch in die Hand des erfahrenen Klinikers oder Facharztes zu geben und damit der diabetischen Therapie zugänglich zu machen.

I. Möglichkeiten der Therapie des Diabetes mellitus und ihre Abgrenzungen gegeneinander

a) Diät

Die Diät ist die grundlegende Therapie für den Diabetes-Kranken. Da auch für den Diabetiker die Kohlenhydrate zu den Hauptträgern der Ernährung zählen, muß es das Ziel einer erfolgreichen Therapie sein, bei ausreichender Zufuhr für eine gute Kohlenhydratverwertung zu sorgen, also für eine gute Kohlenhydratbilanz.

Der Diabetiker wird heute verhältnismäßig kohlenhydratreich ernährt. Bei dieser Kostform ist die Gefahr der Azidose geringer, und der Patient ist leistungsfähiger.

Die Fette zählt man zu den kalorienreichsten Vertretern unserer Nahrungsmittel. Eine zu große Zufuhr führt zu Fettleibigkeit und Übergewicht, eine Entwicklung, die besonders beim Diabetiker nicht erwünscht ist. Außerdem sind sie Ausgangsstoffe der Ketonkörperbildung. Viele comatöse Entgleisungen sind auf zu reichen Fettgenuß zurückzuführen. Deshalb ist es wichtig, bei der Kost des Diabetes-Kranken für eine Einschränkung der Fettzufuhr zu sorgen. Die Erfahrungen an der Fanconi-Klinik haben gezeigt, daß durch eine fettbeschränkte Kost das Auftreten diabetischer Gefäßkomplikationen deutlich eingeschränkt werden kann. Auch unsere Beobachtungen, die z. T. durch ausführliche Lipiduntersuchungen unterbaut wurden, ergaben, daß durch eine Beschränkung der täglichen Fettmenge auf ca 60 g, Gefäßkomplikationen seltener waren, bzw. eine Besserung oder ein Stationärwerden bereits vorhandener Komplikationen zu erreichen war.

Es ist ratsam, dem Diabetiker normale Mengen an Eiweiß zu empfehlen. Doch soll auf den vermehrten Eiweißbedarf des jugendlichen Diabetikers Rücksicht genommen werden.

Die durchschnittliche Nahrungsmittelmenge, die ein 70-kg-schwerer Diabetiker konsumieren darf, soll täglich ca 220 - 260 g Kohlenhydrate, 60 g Fett, 80 g Eiweiß enthalten. Die Kohlenhydrate sollen in möglichst kleinen Portionen auf den Tag verteilt werden.

b) Insulin

Das Insulin ist auch heute noch das wichtigste Mittel bei der Behandlung des

Diabetes mellitus. Besonders beim jugendlichen Diabetiker sowie bei Toleranzverschlechterungen, infolge von schweren Infektionen oder Operationen, kommt man ohne Insulinbehandlung nicht aus. Durch die Insulinzufuhr soll der Blutzuckerspiegel um oder möglichst unter 200 mg% gebracht werden und die Zuckerausscheidung unter 30 g bleiben. Der Blutzucker soll möglichst höher gehalten werden als beim stoffwechselgesunden Patienten, da zu niedrige Blutzuckerwerte die Gefahr des hypoglykämischen Schocks mit sich bringen. Im allgemeinen soll die Dosis von 1 Einheit Insulin auf 1 kg Körpergewicht möglichst nicht überschritten werden. Man versucht in jedem Falle, mit möglichst wenig Insulin auszukommen, weil zu hohe Insulinmengen nur verstärkte Gegenregulationen hervorrufen. Heute stehen dem Kliniker 2 Gruppen von Insulinen zur Verfügung:

1. die Alt-Insuline (wäßrige), die relativ schnell aber nur kurz wirken,
2. die Dauer- oder Depot-Insuline, die langsam ihre Wirkung entfalten, aber infolge von verzögerter Resorption in ihrer Wirkung längere Zeit anhalten.

Kombinations-Insuline sind entstanden durch Vereinigung beider oben erwähnten Insulin-Gruppen. Auf die einzelnen Insulinarten soll in diesem Rahmen nicht eingegangen werden.

Man gibt ungefähr 30 - 60 Minuten vor der Mahlzeit die Alt-Insulin-Injektion, damit der Blutzuckeranstieg, als Ausdruck einer alimentären Hyperglykämie, durch die Insulinwirkung verhindert wird.

Die Insulin-Behandlung läßt sich nicht schematisieren. Sie erfordert in jedem Fall besonders sorgfältige und individuelle Beobachtung des Diabetikers. Die Kost und die erforderliche Insulinmenge müssen sorgfältig aufeinander abgestimmt werden.

c) Sulfonylharnstoffe

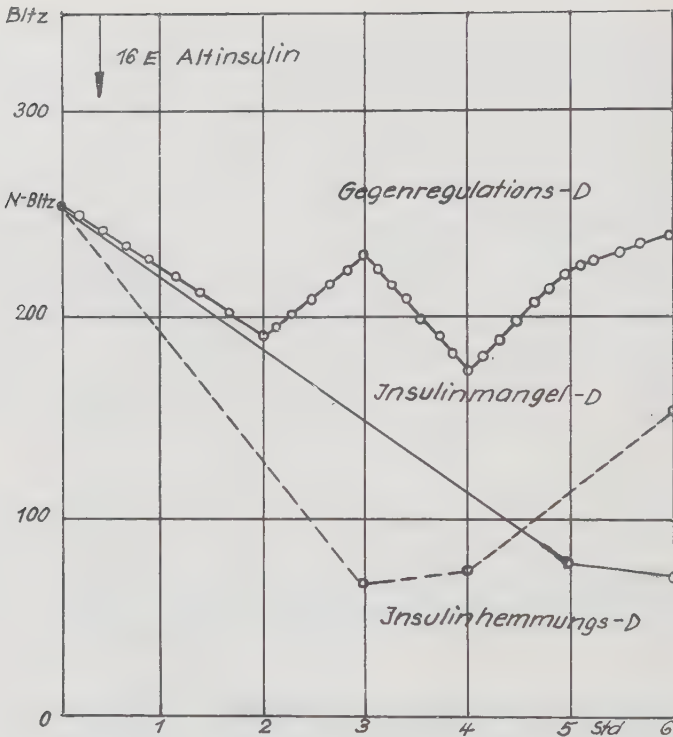
Eine fünfjährige Erfahrung hat gezeigt, daß die Sulfonylharnstoffe heute aus der Diabetes-Therapie nicht mehr wegzudenken sind. Sie erlauben Kompensationen zu erreichen, wo bis dahin keine therapeutischen Erfolge zu erzielen waren. Im allgemeinen kann man sagen, daß Diabetiker unter dem 35. Lebensjahr sehr selten für die orale Therapie mit Sulfonylharnstoffen in Frage kommen. Das Optimum dürfte zwischen dem 45. und dem 65. Lebensjahr liegen. Nach diesem Zeitpunkt findet man wieder ein Nachlassen der Ansprechbarkeit auf die Sulfonylharnstoff-Präparate, was wohl damit zu

erklären ist, daß in diesem Lebensabschnitt durch die beginnende Gefäßsklerosierung und durch die Erschöpfung der B-Zellen des Pankreas der Altersmangeldiabetes in Erscheinung tritt. Dieser Diabetestyp spricht ebensowenig auf die Sulfonylharnstoff-Therapie an, wie das beim jugendlichen Diabetiker der Fall ist. Eine Möglichkeit, die Ansprechbarkeit der oralen Therapie zu prüfen, ist der von MEHNERT angegebene "Tablettentest": Nachdem man dem Patienten den Nüchternblutzucker abgenommen hat, gibt man ihm am Morgen 6 Tabletten des Sulfonylharnstoff-Präparates und läßt ihn 4 Stunden nüchtern bleiben. Nach Ablauf dieser Zeit nimmt man wieder den Blutzucker ab. Ist der Blutzuckerwert um mindestens 50 % gesunken, dann besteht die Hoffnung auf eine erfolgreiche Therapie mit dem getesteten Präparat. Doch darf man diesen Test nur mit Vorsicht auswerten. Bedeutungsvoll für eine gute Einstellung auf Sulfonylharnstoffpräparate ist die Auswahl der geeigneten Diabetes-Typen.

Vom Kliniker aus gesehen heißt es, daß der asthenische Diabetes (SCHMIDT und LORANT) für die Sulfonylharnstoff-Therapie nicht in Frage kommt. Die Insulinempfindlichkeit ist also die, die hier eine Abgrenzung ermöglicht. Sie läßt sich am schnellsten und sichersten in der Klinik mit Hilfe des von RADOSLAV angegebenen Insulinnüchternversuches feststellen.

Gut sprechen die sog. "Insulin-Hemmungsdiabetiker" auf die Sulfonylharnstoff-Therapie an, wie es sich schon bei der Erprobung des BZ 55 erwiesen hat. Dagegen war die Zahl der Versager bei diesem Präparat beim "Gegenregulations-Diabetes" ebenfalls groß.

Bei leichteren Diabetesfällen, wenn keine absolute Insulinindikation besteht und die Diät nicht zur vollen Kompensation ausreicht, kann man es mit der oralen Therapie versuchen. Man gibt dem zu behandelnden Patienten
am 1. Tag 5 Tabletten
am 2. Tag 4 Tabletten
am 3. Tag 3 Tabletten und bleibt bei dieser Dosierung einige Tage. Wenn sich die Möglichkeit dazu bietet, kann man später versuchen auf 2 Tabletten zu reduzieren. Heute ist man aber schon von diesem Einstellungsmodus abgekommen und beginnt gleich am ersten Tag mit 3 Tabletten. Wichtig ist es, daß man die Dosierung über den Tag verteilt, weil dadurch die Magenverträglichkeit besser ist und ein gleichmäßiger Blutspiegel der Sulfonylharnstoffe erreicht werden kann.



Verschiedene Insulinempfindlichkeit beim Diabetes-mellitus (Insulin-Nüchternversuch).

Eine kombinierte Insulin-Sulfonylharnstoff-Therapie wird in erster Linie dann in Frage kommen, wenn es sich um einen Diabetes-Mischtyp handelt.

Als Dauerdosis versucht man, mit 0,5 - 1,0 g auszukommen. Bei D 860 braucht man in den meisten Fällen 1,0 g, dagegen kommt man mit BZ 55 nach vielen Beobachtungen schon mit 0,5 g aus. Eine Steigerung der Dosis ist in den meisten Fällen zwecklos. B Ä N D E R bewies mit seinen Untersuchungen, daß die Sulfonylharnstoffpräparate auch einen Reiz auf das Nebennierenmark ausüben, dem eine verstärkte Adrenalinausschüttung folgt. Diese starke Adrenalinsekretion setzt sich aber gegenüber dem Insulineffekt

erst bei höherer Dosierung durch. In der Klinik wurden diese Tierexperimente in vollem Umfang bekräftigt.

d) Biguanide

Die besten Erfolge mit Biguanidpräparaten vom Typ W_{37} , als zusätzliche Verabreichung zum Insulin oder Sulfonylharnstoffderivaten wurden erreicht bei Patienten, die bei der alleinigen Insulin- oder der Sulfonylharnstoff-Therapie versagt haben. Nach den Erfahrungen, die man bis zur Zeit gesammelt hat, kann man sagen, daß die Biguanide möglicherweise nicht an einen bestimmten Diabetestyp gebunden sind, wie z.B. die Sulfonylharnstoffpräparate. Jedoch ist der Insulinmangeldiabetiker für diese orale Therapie am geeignetsten, aber auch gerade hier wurde eine Reihe von Versagern beobachtet. Bei leichteren Fällen von Altersdiabetes kann man mit Biguaniden allein eine volle Kompensation erreichen. Die Dosierung bei uns liegt im allgemeinen zwischen 100 - 200 mg; andere Autoren, z.B. BEHRINGER, Wien, geben aber wesentlich höhere Dosen, bis zu 300 - 400 mg/die, an.

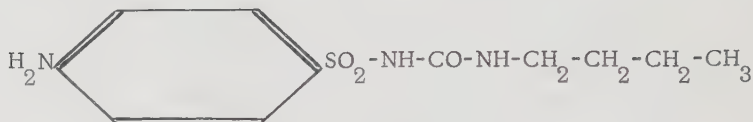
Im allgemeinen wird man mit Biguaniden allein nicht auskommen. Man kann hier zu einer Kombinations-Therapie mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen greifen. Eine Indikation für die Biguanid-Therapie ist auch nach CURCHOD die diabetische Fettleibigkeit. Die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen und Insulin macht die Abmagerung sehr schwierig, da diese Präparate den Fettansatz begünstigen und eventuell den schon vorhandenen Appetit noch anregen. So kann man unter Umständen zufriedenstellende Erfolge erzielen, weil die Biguanid-Präparate, besonders in höheren Dosen manchmal den Appetit hemmen, und es somit dem Patienten leichter fällt, die vorgeschriebene Diät einzuhalten.

Bewährt hat sich auch die orale Kombinationstherapie bei älteren Patienten, die eine Insulin-Injektion nicht mehr selbst durchführen können. So wird man in den Fällen, die bei der Sulfonylharnstoff-Therapie nicht zur vollen Kompensation zu bringen sind, auf W_{37} übergehen. Dabei soll man die Sulfonylharnstoff-Therapie bei 2 x 1 Tablette lassen und dazu 2 x 50 bis 2 x 100 mg Biguanide addieren. Sobald diese Einstellung gelungen ist, wird der Versuch unternommen, auf eine tägliche Dosis von 100 mg zu reduzieren. Eine weitere Möglichkeit der Biguanid-Therapie ist die Kombination mit Insulin. Hier kann man den Versuch unternehmen, die abendliche Insulin-Injektion durch die orale Verabreichung von W_{37} zu ersetzen.

II. Die Sulfonylharnstoff-Präparate

a) Sulfonamid-Präparate mit chemotherapeutischer Wirkung

Bei diesen Stoffen handelt es sich um ein echtes Sulfonamid mit einem Butylrest in der Seitenkette, das unter der allgemeinen Bezeichnung BZ 55 zur Erprobung erschien.



Invenol (Hoechst) - Nadisan (Boehringer)

Das Molekulargewicht beträgt 271,35. Es ist ein gelblichweißes, feinkristallines, geschmackloses, fades Pulver, das in Chloroform und Äther schwerlöslich in Alkohol und Azeton leicht löslich ist. Die Löslichkeit in verdünnten Säuren und verdünnten Laugen ist besser als in Wasser.

BZ 55 bewirkt an normalen Versuchstieren nach intravenöser oder oraler Zufuhr wirksamer Dosen eine rasch einsetzende, anhaltende und stets gleichartig reproduzierbare Senkung des Blutzuckerspiegels, ohne daß andere Symptome in Erscheinung treten.

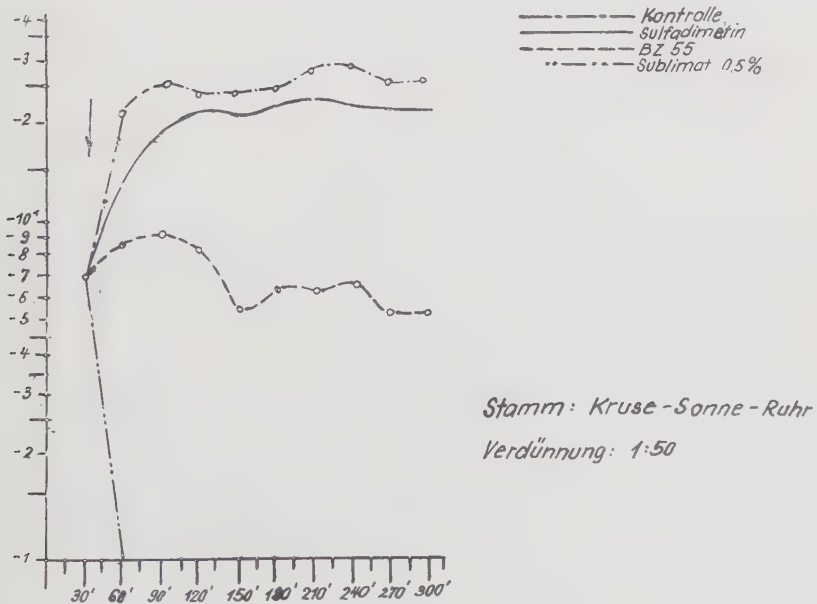
Mit einer Schwellendosis von 1,0 - 2,0 g lassen sich bei nüchternen, nicht diabetischen Menschen Blutzuckersenkungen über mehrere Stunden erreichen. Diese Blutzuckersenkung ist jedoch relativ geringfügig, während beim Diabetes Kranken durch die gleiche Dosis unter Umständen eine Normalisierung selbst stark erhöhter Blutzuckerwerte eintritt. Am besten wirksam ist Invenol und Nadisan beim sog. Hemmungstypus, vor allem bei den älteren adipösen Patienten, während meist keine Wirkung zu verzeichnen war bei dem primären jugendlichen Typ. Mit zunehmender Krankheitsdauer werden die Erfolgsaussichten der oralen Behandlung etwas geringer.

BZ 55 zeigt beim Menschen nach oralen Gaben eine schnelle und vollständige Resorption. Nach Verabreichung von 2,0 g sind bereits nach etwa 3-4 Stunden maximale Serumkonzentrationen festzustellen. Die Ausscheidung erfolgt langsam: die Serumwerte sinken im Laufe von 24 Stunden nur langsam ab, so daß

durch eine einmalige orale Dosis von 3,0 g, der alle 24 Stunden weitere je 1,0 g folgen, der wirksame Serumspiegel aufrechterhalten bleibt.

Die chemotherapeutische Wirkung

Außer der oben erwähnten blutzuckersenkenden Wirkung leistet BZ 55 bakterio-
statisch alles, was man von einem guten Sulfonamid erwarten muß. Das be-
weist ein Versuch von WARBURG, bei dem der Sauerstoff-Verbrauch eines
K R U S E - S O N N E - Ruhrbakterienstammes als Maß für die bakterio-
statische Wirkung gewählt ist.



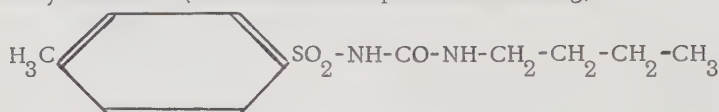
WARBURG - Versuch

Man sieht, daß die Kurve bei dem Vergleichssulfonamid Sulfadimetin (20 mg)
fast wie bei der nicht behandelten Kontrolle verläuft, während BZ 55 (20 mg)

eine eindeutige und vollständige Bakteriostase hervorruft. Die vierte Kurve in der Abbildung zeigt die bakteriozide Wirkung des Sublimates (0,5 %).

Viele therapeutische Versuche an verschiedenen Kliniken zeigten außerdem übereinstimmend, daß BZ 55 bei Pneumonien, Anginen und allen einschlägigen Erkrankungen gut wirksam ist. Es wäre so auch als ein gutes Sulfonamid zu verwerten, wenn es nicht den starken blutzuckersenkenden Effekt hätte. So verdanken wir letzten Endes die Entdeckung des BZ 55 für die Diabetestherapie seiner bakteriostatischen Wirkung. Es wurde befürchtet, daß bei langdauernder Verabreichung von BZ 55 resistente Stämme gezüchtet werden.

b) Sulfonylharnstoffe (ohne chemotherapeutische Wirkung)

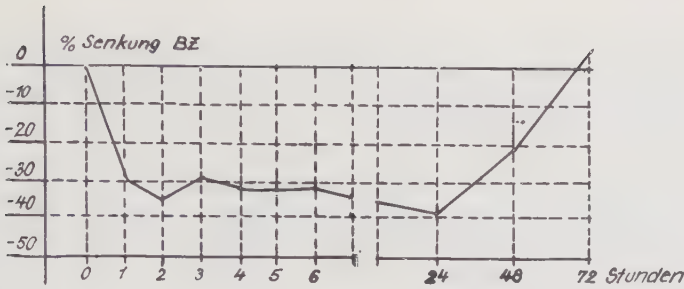


Rastinon (Hoechst) - Artosin (Boehringer)

An diesem Präparat ist an Stelle einer NH_2 - eine CH_3 -Gruppe in Para-Stellung zum SO_2 . Dadurch ist die bakteriostatische Wirkung verlorengegangen, die man beim BZ 55 als störend bei der Behandlung in Kauf nehmen mußte.

Das Molekulargewicht des D 860 beträgt 270,34, und der Schmelzpunkt liegt bei $128,5^\circ - 129,5^\circ$. Es ist eine reine, weiße, kristalline Substanz von nur schwachem, uncharakteristischem Geschmack, die in Wasser praktisch unlöslich, in Azeton und Alkohol dagegen leicht löslich ist. Mit Alkoholen bildet sie leicht lösliche Salze. Es wurden viele Versuche gemacht mit D 860 an Katzen, Meerschweinchen, Ratten und Hunden. Besonders exakt konnten J. SCHOLZ und A. BÄNDER an Hunden die blutzuckersenkende Wirkung nachweisen.

Wie aus der Kurve auf Seite 11 zu ersehen ist, vermögen 100 mg/kg D 860 per os als Substanz den Blutzucker bis zu 72 Stunden um durchschnittlich mindestens 30 % zu senken. Die Schwellendosis liegt beim Hund bei etwa 2,5 mg/kg. Die pharmakologische Wirkung ist im wesentlichen bedingt durch die Höhe des Blutspiegels, und diese ist wiederum abhängig von der Resorption aus dem Magen-Darm-Kanal. Im Wasser ist zwar D 860 praktisch unlöslich, bildet aber gut wasserlösliche Alkalisalze. Wenn man D 860 als Substanz per



Blutzuckerkurve an Hand nach einmaliger Zufuhr von 100 mg/kg D 860 (per os)

os zuführt, so wird entsprechend der verfügbaren Alkalimenge im Darm das Salz gebildet und resorbiert. Diese Verhältnisse spielen mehr eine wesentliche Rolle bei den Nagern, da diese gegenüber den Fleischfressern und den Menschen verhältnismäßig wenig Alkali im Darm besitzen. So war bei Ratten 100 mg/kg D 860, als Substanz gegeben, unwirksam, während die gleiche Menge, als Natriumsalz verabreicht, den Blutzucker um 40-50 % senkte. Die Atmung und der Kreislauf werden mit normalen Dosen D 860 nicht direkt beeinflusst. Es hat keine erregende oder spasmolytische Wirkung auf die glatte Muskulatur von Darm, Uterus und Samenblase. Die Acetylcholin-, Atropin-, Histamin-, BaCl_2 - und Papaverin-Wirkung am Darm wird nicht beeinflusst, genauso wenig wie die Histaminkontraktion und die Reaktion von Ergotamin am Uterus. Auch die Adrenalinkontraktion an der Samenblase erfährt durch D 860 keine Änderung.

Wie schon in der Einleitung erwähnt, ist die Sulfonylharnstoffwirkung davon abhängig, daß noch funktionstüchtige B-Zellen bzw. Eigen-Insulin vorhanden sind. Die Frage bleibt doch offen, ob der Angriffspunkt für die Sulfonylharnstoffwirkung die B-Zellen sind, oder ob es nur das von ihnen gebildete Insulin ist, das eine Aktivierung erfährt. Die Tatsache einer histologisch nachweisbaren Veränderung an den B-Zellen, die Degranulation, läßt die erste Annahme wahrscheinlich werden, ohne daß damit die andere Möglichkeit sicher ausgeschlossen werden kann. Sulfonylharnstoffe haben die Grenzen der Therapie des Diabetes mellitus erweitert. Sie haben das Insulin nicht, oder in nicht nennenswertem Maße verdrängt, denn in Fällen, wo das Insulin erfolgreich ist, haben die Sulfonylharnstoffe keine Bedeutung. Sie lassen aber oft in Fällen, in denen bisher kein therapeutischer Erfolg zu erzielen war, eine Kompensation erreichen. An einem großen Krankengut unserer eigenen Beobachtung und aus den Mitteilungen des Schrifttums ist es klar geworden, daß die Sulfonylharnstoff-

Therapie dann, wenn die Auswahl der Patienten richtig getroffen wurde, und wenn die diätetischen Vorschriften eingehalten werden, in einer großen Prozentzahl der Fälle erfolgreich sein wird.

Bei der Besprechung der Fälle muß man unterscheiden zwischen den Patienten, bei denen eine Einstellung auf Sulfonylharnstoffe allein möglich ist bzw. die einzige Kompensationsmöglichkeit überhaupt bietet und den Fällen, bei denen man zwar mit Insulin einen Erfolg erreichen kann, der aber zu einer vollen Kompensation der Stoffwechselstörung nicht ausreicht. Bei diesen Patienten kommt die kombinierte Behandlung Insulin und Sulfonylharnstoff in Betracht. Leider bleibt auch dann noch ein kleiner, aber doch immerhin nicht zu übersehender Prozentsatz von ca 10-20 % von Diabetikern übrig, die auf keine dieser beiden Therapiemöglichkeiten ansprechen und nicht zum Stoffwechselgleichgewicht zu bringen sind. Bedeutungsvoll ist aber, daß gerade bei der Therapie mit Sulfonylharnstoffen die diätetische Einstellung von einer oft ausschlaggebenden Bedeutung für den Erfolg ist. Es ist nicht so sehr ein Zuviel an aufgenommenen Kohlenhydraten, das zu Schwierigkeiten führt, sondern eine Entgleisung nach der Seite der Fettverabreichung. Wenn der Patient die Diätvorschrift nicht einhält und zu große Mengen an Fett zu sich nimmt, kommt es meist zu einer Dekompensation des Stoffwechsels und zwar bei der oralen Therapie noch auffälliger als bei der Insulin-Therapie. Auf den Stationen der Kliniken kann man das als Folge von Besuchstagen beobachten. Diese Entgleisungen des Alten-Diabetes sind oft von nachhaltiger Wirkung, d.h. sie lassen sich nicht innerhalb weniger Tage kompensieren. Eine Azidose tritt dabei bei dem größten Teil der Patienten nicht auf. Die anfängliche Idee, daß die orale Therapie von der Diät befreit, ist - das kann man auf Grund einer langjährigen Erfahrung mit Sicherheit sagen - falsch. Wie schon oben erwähnt, liegt die Grenze für eine erfolgreiche Durchführung einer Therapie mit D 860 zwischen dem 45. und 65. Lebensjahr. Das Manifestationsalter des Diabetikers und die Dauer der evtl. bisherigen Insulineinstellung spielen eine untergeordnete Rolle. Im Schrifttum sind darüber allerdings die Meinungen verschieden. Nach STEIGERWALDT handelt es sich hier wohl um Patienten, die wieder auf Insulin ansprechen, die also noch die nötige Insulinempfindlichkeit besitzen. (Mengeldiabetes des Alters) und deshalb von vorneherein nicht für die orale Therapie in Frage kommen.

Zusammenfassend kann man von den Sulfonylharnstoffen, besonders von D 860 sagen, daß es sich um eine auch bei langdauernder Verabreichung sicher gut verträgliche Substanz handelt. Die gute Resorption vom Darm aus gewährleistet einen zuverlässigen Effekt der oralen Medikation. Die im Bereich therapeutischer Do-

sen offenbar begrenzte Senkung des Blutzuckers schützt weitgehend vor Schwierigkeiten bei der Dosierung. Ebenso wie bei Insulin und BZ 55 ist mit D 860 eine Dauerbehandlung notwendig. Über den genauen blutzuckersenkenden Wirkungsmechanismus ist ebenfalls wie bei BZ 55 z. Z. noch nichts sicheres bekannt. Einen großen Vorteil hat D 860 gegenüber dem BZ 55, nämlich, daß es keine chemotherapeutische Wirkung, die manchmal sehr störend empfunden werden kann, hat.

c) Klinische Erfahrungen

Seit dem Sommer 1955 werden in Deutschland in vielen Kliniken Diabetiker auf D 860 eingestellt. Den ersten Bericht über Erfahrungen mit 781 Patienten aus mehreren deutschen Kliniken stellten G. MOHNIKE und G. STÖTTER 1956 zusammen. Es handelte sich damals um folgende Kliniken und Untersucher:

Klinik	Untersucher	Fallzahl	
Med. und Nervenkl. der städt. Krankenanstalten Augsburg - Dir.: Prof. Dr. G. STÖTTER	STÖTTER SEIDEL	200	Stat. Einst. u. Dauerkontrolle
I. Med. Univ.-Klinik Frankfurt am Main - Dir.: Prof. Dr. F. HOFF	PFEIFFER SCHÖFFLING STEIGERWALD	43 130	Stat. Einst. und Dauerkontrolle ambul. Einst. u. Dauerkontrolle
Med. Univ.-Klinik Freiburg im Breisgau - Dir.: Prof. Dr. L. HELLMAYER	CREUTZFELDT SCHLAGINTWEIT	64	Stat. Einst. und Nachkontrolle
Diabetikerheim Garz/Rügen und Karlsburg, Anst. zur Erforschung und Behandlung der Zuckerkrankheit - Dir.: Prof. Dr. G. KATSCH	MOHNIKE ULLRICH	315	Stat. Einst. und Nachkontrolle
I. und II. Med. Univ.-Klinik München - Dir.: Prof. Dr. Dr. H. BODECHTEL	STICH MASKE MARX EHRHART	29	Stat. Einst. und Nachkontrolle
		781	

Es wird in dem Bericht angegeben, daß weder in Karlsburg, noch in Frankfurt, München und Freiburg eine Beeinflussung der Stimmungslage beobachtet wurde. Nur in Augsburg wurde als Ausnahme eine vom Zuckerstoffwechsel abhängige Hebung und manchmal auch Senkung der Stimmungslage konstatiert. Bei höheren Dosierungen hörten alle Untersucher vereinzelte Klagen über Kopfschmerzen, die nach Meinung der Verfasser vielleicht mit einer starken Senkung eines erhöhten Blutzuckerspiegels zusammenhängen, an den der Diabetiker gewöhnt war. Diese Erscheinungen konnten auch wir bei unseren Patienten feststellen. Seitens des Magen-Darm-Traktes traten nur selten Beschwerden auf. Meistens handelte es sich dabei um Obstipationen. Gewisse Beziehungen zur verabreichten Dosis ließen sich erkennen. Die Nierenfunktion war bei keinem der Fälle beeinträchtigt worden. Nur ein einziger Fall wird beschrieben, bei dem ein hepatocellulärer Ikterus auftrat. Bei leberkranken Diabetikern wurde auch unter hoher Dosierung bzw. Dauermedikation keine Verschlechterung der Leberfunktionsproben beobachtet. In Augsburg und München durchgeführte Stuhluntersuchungen ergaben damals keine Beeinflussung der Darmflora durch D 860. Etwa vom 40. Lebensjahr ab fanden sich 50 % und mehr positive Beobachtungen. Gute Erfolgsaussichten bestehen bei Diabetikern, die zur Zeit der Einstellung auf die orale Therapie älter als 50 Jahre sind. Die negativen, d.h. auf D 860 nicht ansprechenden Fälle überwiegen ganz erheblich beim hyperthyreotischen, hochwüchsigen und mageren Typus. Bei körperlich Indifferenten wird bereits eine Erfolgsquote von gut 40 % erreicht. In der Gruppe der Adipösen, sthenischen Typen überwiegen die gut einstellbaren Fälle mit etwa 75 % deutlich.

In einem weiteren Bericht im Dezember 1957 gibt G. STÖTTER seine Erfahrungen mit 500, während eines Zeitraumes von 1 1/2 Jahren mit D 860 behandelten Diabetikern bekannt. Unter diesen seien an direkt toxischen Nebenerscheinungen nur gelegentlich Unverträglichkeitserscheinungen von Seiten des Magen-Darm-Traktes, vereinzelt eine Zunahme schon vorher bestehender Obstipationen aufgetreten. Manchmal wurde auch Kopfschmerz nach Alkoholgenuß angegeben.

Besonders sei noch betont, daß die oben genannten, gemeinschaftlich über D 860 arbeitenden deutschen Kliniker und Institute einen weiteren gemeinsamen Erfahrungsbericht im September 1957 veröffentlicht haben. Es gelang, ihre 1956 an 781 mit D 860 behandelten Patienten gewonnenen Erfahrungen

auf 3 000 Diabetes-Kranke auszudehnen. Bei dieser Gelegenheit wurden die günstigen Beobachtungen vom Sommer 1956 vollauf bekräftigt.

Zur Frage der sog. Spätversager; man versteht darunter die Fälle, die anfänglich auf eine Sulfonylharnstoff-Therapie gut ansprechen, im weiteren Verlauf aber dekompensieren. Es ist viel geschrieben und gesprochen worden über diese Gruppe der sog. Spätversager; nach STEIGERWALDT ist dieses Versagen nicht auf ein Versagen der Therapie als solche, sondern auf eine Veränderung der Umstände zurückzuführen. Das heißt, daß sich entweder der Diabetestyp geändert hat, daß also aus einem sog. Hemmungstyp durch das Altern des Patienten ein Altersmangeldiabetes entstanden ist, oder daß ein Infekt, der vielleicht nicht immer mit Sicherheit klargestellt werden kann, aufgetreten ist, und daß dann die Ansprechbarkeit des Organismus auf Sulfonylharnstoff wesentlich beeinträchtigt ist. Ob die orale Therapie nach Überwindung des Infektes wieder aufgenommen werden kann, läßt sich nicht in jedem Fall mit Sicherheit voraussagen. Bei einem großen Teil der Fälle ist es möglich, in anderen muß versucht werden, durch Insulin oder durch diätetische Maßnahmen oder durch die nun dritte Möglichkeit mit Biguaniden (W_{37}) eine Stoffwechselkompensation zu erreichen. Eine Reihe von Fällen ist bekannt, bei welchen nach einem größeren Infekt zumindest der optimale Stoffwechsel, so gleich, wie er vor dem Infekt bestanden hatte, nicht mehr erreicht wird. Eine weitere Möglichkeit ist das Auftreten einer Thyreotoxikose; bei diesen Fällen sah man aus scheinbar unklaren Ursachen ein Versagen der oralen Therapie. Erst durch die Durchführung einer Grundumsatzbestimmung bzw. eines Radio-Jod-Testes hat sich die Tatsache einer Schilddrüsenüberfunktion aufgezeigt, und durch die Behandlung dieser Störung ließ sich die orale Therapie wieder in vollem Umfang durchführen. Diese Feststellungen gründen sich auf ein über z. T. mehrere Jahre beobachtetes Krankengut von mindestens 300 Fällen.

Durchgehend ergibt sich eine negative Korrelation zur Höhe des Insulin-Bedarfes. Patienten, die kein Insulin zur Behandlung ihres Diabetes angewandt hatten, sprechen am günstigsten auf D 860 an. Von einem Tagesinsulinbedarf zwischen 20 - 30 Einheiten an, sinkt die Erfolgsaussicht unter 50 % ab. Liegt die erforderliche Insulindosis wesentlich höher als 40 Einheiten pro die, so läßt sich der Stoffwechsel nicht immer mit D 860 allein kompensieren.

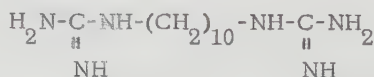
Bei Begleitkrankheiten des Diabetes z. B. Lungenentzündung, Lungentuberkulose oder bei akuten Infekten tritt immer die Frage auf, ob die orale Therapie

weitergeführt werden soll. Eine Umstellung auf Insulin muß in solchen Fällen eventuell versucht werden. Der Arzt hat dann nicht die freie Wahl, sondern er muß sich nach den Stoffwechselgegebenheiten des Patienten richten. Das gleiche gilt auch bei schweren operativen Eingriffen. Da ist allerdings die Schwierigkeit, daß bei Patienten, die postoperativ nichts zu sich nehmen dürfen, eine orale Medikation nicht durchführbar ist. In solchen Fällen wird man versuchen, ein zu weites Abgleiten des Stoffwechsels durch fraktionierte kleine Insulin-Injektionen zu verhindern. Gelingt das nicht, so wird die Stoffwechselkompensation wohl dadurch bis zu einem gewissen Grad erhalten bleiben, daß der Kranke während dieser Zeit ja auch keine oder doch nur wenig Nahrung zu sich nimmt.

III. Guanidin-Präparate

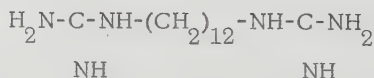
a) Diguanidin-Präparate

Die bei der Therapie des Diabetes interessanten Verbindungen dieser Gruppe sind das Decamethylen-Diguanidin



Santhalin A

und das besser verträgliche Dodecamethylen-Diguanidin



Synthalin B.

Die Erfahrungen, die gleich am Anfang mit diesen Präparaten gemacht worden sind, haben sie sofort in einen schlechten Ruf gebracht. Die Möglichkeit von Leberschädigungen mußte daher für diese Präparate von vornherein als sicher angenommen werden. Außerdem wurden erhebliche Nebenwirkungen

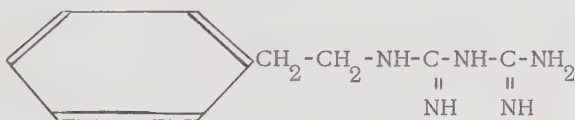
von Seiten des Magen-Darm-Kanals beobachtet.

Eine weitere Guanidinverbindung, die bei Patienten überprüft wurde, war das Galegin (Isoamylenylguanidin). Keines dieser Präparate konnte im klinischen Experiment das Insulin eindeutig ersetzen. Deshalb werden heute diese Substanzen bei der oralen Therapie nicht mehr angewandt.

b) Biguanid-Präparate

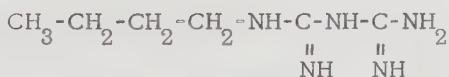
Diese Präparate unterscheiden sich wesentlich von den Diguandiden dadurch, daß die beiden Guanidin-Moleküle nicht mehr durch eine CH_2 -Kette getrennt sind, sondern miteinander gekoppelt sind.

W_{32} = Phenylaethyl-Biguanid



DBI (Phenformin)

W_{37} = Butyl - Biguanid



Silubin

Im allgemeinen liegen sie als Salze vor, die im sauren Bereich stabile Verbindungen sind und erleiden im alkalischen Milieu erst eine Rückspaltung bei hohen Temperaturen, wobei vor allem Amine, substituierte Harnstoffe, Guanidine und Guanylharnstoffe vorgefunden werden können. Das Optimum einer blutzuckersenkenden Wirkung liegt bei der Butylgruppe, dem W_{37} , vor.

In Versuchen an stoffwechselgesunden Mäusen mit einer Reihe 1-mone-substituierter Biguanide führt das 1-Butyl-Biguanid (W_{37}) zu einer maximalen Blutzuckersenkung. Zweifach substituierte und mehrfach Butyl-substituierte

Biguanide erweisen sich in entsprechenden Versuchen weniger wirksam als W_{37} . In vergleichenden Versuchen senkt W_{37} den Blutzuckerspiegel von Ratten deutlich stärker als Phenylaethyl-Biguanid (W_{32}), während an Meer-schweinchen eine gleichartige Beeinflussung des Blutzuckers durch diese beiden Substanzen zu erreichen ist.

In akuten Toxizitätsversuchen werden die Biguanide W_{37} und W_{32} von Mäusen und Ratten relativ gut vertragen, Meerschweinchen sind gegenüber diesen beiden Substanzen deutlich empfindlicher.

Anders als bei den Sulfonylharnstoffen liegen die Verhältnisse bei den Biguaniden. Sie zeigen beim pankreaslosen Hund, wie auch beim alloxandiabetischen Tier einen deutlichen blutzuckersenkenden Effekt. Die therapeutische Wirkung ist also weder an das Vorhandensein von B-Zellen noch an das von Eigeninsulin gebunden. Man wird deshalb wohl in erster Linie an die Leberzellen als möglichen Angriffspunkt denken. Viele bisherige Untersuchungen haben noch keine sichere Übereinstimmung ergeben. Während manche Autoren und Forscher eine erhebliche Abnahme des Leberglykogens unter dem Einfluß von Biguaniden gefunden haben, konnten andere keine nennenswerte Veränderung feststellen. Diese Diskrepanz mag wohl so zu erklären sein, daß es sich um verschiedene Funktionszustände handelt, die durch voneinander abweichende Versuchsbedingungen erklärt werden können. Dafür spräche auch die Tatsache, daß weitgehend übereinstimmend festgestellt wird, daß die Glykogenolyse und damit die Glucoseausschüttung aus der Leber unter Biguanid gedrosselt sind (TYBERGHEIN und WILLIAMS, BERINGER u. a.). Möglicherweise spielt hierbei auch die unter W_{32} und W_{37} herabgesetzte Glykogenogenese eine wichtige Rolle.

Bedeutungsvoll in diesem Zusammenhang ist allerdings eine Beobachtung, daß W_{32} auch beim leberlosen Tier unter bestimmten Bedingungen eine Hypoglykämie hervorzurufen imstande ist. Seit mehr als 3 Jahren, als die ersten Arbeiten über DBI (Phenformin W_{32}) veröffentlicht wurden, ist eine Vielzahl pharmakologischer, biochemischer und klinischer Publikationen über diese Verbindung und über andere blutzuckersenkende Biguanide erschienen.

WALKER soll bei DBI-behandelten Diabetikern einen erhöhten Blutzucker an Milchsäure und Brenztraubensäure beobachtet haben. Andere Autoren wie z.B. CRAIG und Mitarbeiter konnten dagegen keine Erhöhung der Blutmilchsäure, oder aber erst nach relativ hohen Dosen nachweisen.

Nach eigenen Untersuchungen an 36 Fällen konnten wir keine nennenswerte Erhöhung - weder der Milchsäure noch der Brenztraubensäure - beobachten. Die Versuche wurden durchgeführt nach der enzymatischen Milchsäure- und Brenztraubensäurebestimmung auf der Basis des optischen Testes nach O.

W A R B U R G . Der Vorteil dieser Methode gegenüber den bisher angewandten kolorimetrischen Methoden beruht auf ihrer Spezifität. Bei der enzymatischen Bestimmung lassen sich als unterste Grenze noch 2 Gamma Brenztraubensäure und 2 Gamma Milchsäure nachweisen.

Fall	Datum	Alkalire- serve Vol. % CO ₂	Brenz- trauben- säure mg%	Milch- säure mg%	Therapie	Aze- ton i. Harn	Blut- zuck- ker	Harn- zuck- ker
♂ 1	9.8.60	62,7	0,83	18,6	Dep-Horm +Silubin	Ø	100- 140	Ø
	12.8.60	61,6	0,85	25,1	"	"	"	"
	22.8.60	56,0	0,88	7,6	"	"	"	"
♂ 2	9.8.60	58,2	1,44	28,4	Dep. Horm +Silubin	Ø	250- 400	Ø
	12.8.60	69,4	1,25	22,1		"		"
♂ 3	9.8.60	58,2	1,00	20,7	Rastinon +Silubin	Ø	um 150	Ø
	12.8.60	62,7	1,29	27,7		"		"
♂ 4	9.8.60	56,0	1,17	20,2	Dep-Horm +Silubin	Ø	um	20 -
	12.8.60	62,7	1,28	22,1		"	250	30 g
	22.8.60	56,0	1,31	10,1	"	"	"	"
	29.8.60	47,0	0,80	14,3	"	"	"	"
♂ 5	10.8.60	67,2	1,20	21,1	Rastinon +Silubin	Ø	150- 300	20 g
	16.8.60	51,5	1,30	16,2		"	"	"
	29.8.60	40,3	0,80	19,3	"	"	"	"
	11.10.60	60,5	1,00	11,7	"	"	"	"
♂ 6	10.8.60	60,5	1,30	18,8	Alt-Horm +Dep-Horm +Silubin	Ø	250- 300	5 - 10g
	16.8.60	58,2	0,20	19,0				

Fall	Datum	Alkalire- serve Vol. % CO ₂	Brenz- trauben- säure mg %	Milch- säure mg %	Therapie	Aze- ton i. Harn	Blut- zuck- ker	Harn- zuck- ker
♂ 7	16.8.60	58,2	0,80	9,8	Dep-Hoechst +Rastinon +Silubin	Ø	150- 300	15- 30g
	22.8.60	60,5	0,80	4,0		"	"	"
	29.8.60	51,5	1,00	15,5		"	"	"
	15.9.60	51,5	0,40	10,3	"	"	"	"
	29.9.60	56,0	1,30	10,5	"	"	"	"
	14.10.60	49,2	1,10	7,5	"	"	"	"
♂ 8	15.9.60	47,2	1,90	23,5	Dep-Horm +Silubin	+	200- 350	Ø
	21.9.60	58,2	1,30	12,0		Ø		"
♂ 9	11.8.60	62,7	1,33	16,0	Rastinon +Silubin	Ø	um 200	Ø
	22.8.60	58,2	0,98	4,3		"		"
♂ 10	15.9.60	56,0	0,80	7,3	Dep-Horm +Rastinon +Silubin	Ø	um 200	um 15g
	29.9.60	60,5	0,90	9,2		"		
	4.10.60	58,2	0,90	10,8	"	"	"	"
♂ 11	29.9.60	56,0	1,50	15,5	Dep.-Hoechst +Silubin	Ø	300- 400	um 50g
	30.9.60	58,2	1,20	14,4		+		"
♂ 12	18.8.60	56,0	2,70	22,5	Dep-Hoechst +Silubin	Ø	200 300	10- 20g
♂ 13	18.8.60	53,8	1,20	16,0	BH 135	Ø	um 200	um 20g
♂ 14	22.8.60	56,0	1,20	8,6	Dep-Hoechst	Ø	150- 300	20- 30g
♂ 15	29.8.60	60,5	0,20	12,7	Dep-Horm	Ø	250- 300	um 5 g
♂ 16	15.9.60	53,7	0,70	10,6	Dep-Horm	Ø	180- 300	um 100g

Fall	Datum	Alkali- reserve Vol.‰ CO ₂	Brenz- trauben- säure mg/‰	Milch- säure mg/‰	Therapie	Aze- ton i Harn	Blut- zuck- ker	Harn- zuck- ker
♂ 17	20.9.60	58,2	1,20	17,6	BH 135	∅	200- 300	um 20g
♂ 18	20.9.60	56,0	0,90	10,6	Dep. - Hoechst	∅	um 200	∅
♂ 19	20.9.60	56,0	1,40	16,6	Rastinon	∅	200- 300	um 20g
♂ 20	4.10.60	58,2	1,30	9,4	Dep. - Hoechst	∅	um 200	10- 20g
	11.10.60	56,0	1,20	13,1	+Silubin	"	"	"
♂ 21	4.10.60	80,6	0,70	4,0	Dep. - Hoechst	∅	um 120	∅
	6.10.60	82,9	1,00	8,2	"	"	"	"
♂ 22	6.10.60	60,5	1,60	10,9	Dep. - Hoechst	∅	nor- mal	∅
	11.10.60	53,8	1,90	17,4	"	"	"	"
♂ 23	14.10.60	51,5	0,90	9,9	Dep. - Hoechst	∅	nor- mal	∅
♂ 28	10.8.60	58,2	1,90	18,5	Dep. - Hoechst +Silubin	∅	um 300	um 10g
	16.8.60	42,5	1,80	14,3	+Alt-Horm	+		
♂ 29	26.10.60	58,2	1,00	7,3	Dep. - Hoechst +Silubin	∅	um 200	20- 40g
♂ 30	26.10.60	47,0	1,40	12,2	Alt-Horm +Dep.Horm	+	200- 400	∅
♀ 31	19.10.60	60,5	2,20	22,8	Silubin	∅	um 300	um 5g
♀ 32	19.10.60	53,7	1,00	7,0	Silubin +Invenol	∅	um 200	um 25g
	21.10.60	51,5	1,20	7,3	"	"	"	"

Fall	Datum	Alkali- reserve Vol. % CO ₂	Brenz- trauben- säure mg%	Milch- säure mg%	Therapie	Aze- ton i. Harn	Blut- zuck- ker	Harn- zuck- ker
♀ 33	19.10.60	49,3	1,50	11,5	Rastinon	+	um 250	um 50g
♀ 34	19.10.60	49,3	1,75	20,9	Rastinon +Silubin	Ø	nor- mal	12- 20g
	21.10.60	44,8	2,4	17,7	"	"	"	"
♀ 35	21.10.60	47,0	1,00	11,0	Dep. - Hoechst +Silubin	Ø	250 300	um 10g
	25.10.60	53,7	1,80	13,9		"	"	"
♀ 36	25.10.60	51,5	1,00	11,0	Rastinon +Silubin	Ø	um 250	um 5g

Wie aus den Tabellen zu entnehmen ist, bestand bei dem größten Teil der Diabetiker keine wesentliche Erhöhung der Milchsäure wie auch der Brenztraubensäure während der Behandlung mit W₃₇ (Silubin), abgesehen von einigen Fällen, die einen leichten Anstieg zeigten. Leider war es unmöglich, bei diesen eine Kontrolle durchzuführen, weil sie aus der Behandlung entlassen worden sind.

Es wurden auch Nichtdiabetiker zur Kontrolle untersucht:

Fall	Datum	Alkali- reserve Vol. % CO ₂	Brenz- trauben- säure mg%	Milch- säure mg%	Diagnose	
♂ 24	16.8.60	62,7	1,00	7,3	Hepatopathie	Nicht- diabetiker
♂ 25	18.8.60	53,8	0,90	14,2	Sklerose, Herzinsuffi- zienz	Nicht- diabetiker
♂ 26	16.9.60	60,5	1,40	16,0	myogene Herzinsuffi- zienz	Nicht- diabetiker
♂ 27	16.9.60	53,8	1,00	6,0	Apoplexie Sklerose Angiopathie	Nicht- diabetiker

Obwohl die Zahl der Einzeluntersuchungen vielseitig ist und groß, besteht doch bis heute noch keine Möglichkeit, mit einiger Sicherheit klarzustellen, wie der Weg verläuft, der zu einer Kompensation einer diabetischen Störung durch exogen gegebene Wirkstoffe führt. Dies gilt in gleicher Weise für das Insulin, wie für die Sulfonylharnstoffe und die Biguanide. Was man jedoch mit Sicherheit sagen kann ist, daß es sich um voneinander durchaus verschiedene Wirkungsmechanismen handelt, denen nur die Blutzuckersenkung als gemeinsam faßbares Symptom eigen ist.

IV. Nebenerscheinungen

a) Sulfonamide und Sulfonylharnstoffe

Man unterscheidet hier wie bei den Sulfonamiden zwei Gruppen von Nebenerscheinungen: die direkt toxischen und die allergischen Nebenerscheinungen. Die Ansichten über das Ausmaß und die Bedeutung der toxischen Nebenwirkungen gehen bei den Autoren stark auseinander.

F R A N K E und F U C H S berichten, daß sie nach einjähriger klinischer Erprobung von BZ 55 keine toxischen Nebenwirkungen gefunden haben, obwohl sie genau und laufend darauf geachtet hatten. Sie fanden niemals Sulfonamidkristalle im Urin, noch stellten sich Magenbeschwerden ein. Man merkte, daß die unspezifischen Leberfunktionsproben (Takata-Ara, Weltmann, Formol-Gel, Bilirubin, Prothrombin) auf BZ 55 sogar eine Besserung erfuhren. In diesem Zusammenhang zeigten besonders die Albumine einen leichten Aufstieg.

In einem Bericht von B E R T R A M und Mitarbeitern über die Behandlung einer größeren Anzahl von Diabetikern mit BZ 55 wird angegeben, daß vereinzelt Patienten über ein Völlegefühl im Oberbauch klagten, das nach Absetzen des Medikamentes wieder verschwand. Als man bei diesen Fällen die fraktionierte Magenausheberung durchführte, ergaben sich hyperacide Säurewerte. Unter Behandlung mit Absorbentien wurde BZ 55 in weiteren Therapien gut vertragen. Auch die Prüfung der chronischen Toxizität bei weißen Ratten bei oralen Dosen von täglich 100 mg/kg - und mehr BZ 55 entstanden keine nennenswerten Besonderheiten. Besonders wurden Gehirn, Leber, Niere, Lungen, Herz, Nebennieren und Keimdrüsen histologisch untersucht, sowie laufende Kontrollen des Blutbildes angestellt.

Von den Untersuchern werden die gute Nierenverträglichkeit auf die besondere Löslichkeit von BZ 55 und seines Acethylierungsproduktes zurückgeführt.

Nur außerordentlich geringe akute und chronische Toxizität konnten SCHOLZ und BÄNDER im Tierexperiment mit D 860 nachweisen. Zur Prüfung der chronischen Toxizität wurden Fütterungsversuche an Hunden und Ratten durchgeführt. Pathologische Veränderungen degenerativen Charakters konnten nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Nur bei überhöhter Dosierung über 1 g/kg konnte man geringe Leberverfettung nachweisen. Keine pathologischen Veränderungen ergaben sich bei strengster Überwachung des roten und weißen Blutbildes. Auch der Urin war frei von Veränderungen. Es wird weiter berichtet, daß die Tiere sich während der Versuchsperiode normal verhielten. Es wurden weder Gewichtsverluste noch Erbrechen oder Durchfälle beobachtet.

Bei der Behandlung von 450 Diabetes-Kranken mit D 860, berichtet H. WEHLING gute Verträglichkeit des Präparates, nur bei einem Patienten werden direkt toxische Nebenerscheinungen angegeben.

In einer weiteren Veröffentlichung von BERTRAM und Mitarbeitern, die im Februar 1956 über Erfahrungen bei der BZ-55-Behandlung berichtet, wird angegeben, daß auch hier laufend durchgeführte blutchemische Untersuchungen keine pathologischen Veränderungen aufdecken konnten. Die hier gefundenen Nebenwirkungen waren dermatologische Reaktionen. Bei den Hautreaktionen handelte es sich teils um dermatitische oder ekzematöse Veränderungen, vorwiegend jedoch als generalisierte oder lokale toxische, meist morbiliforme Exantheme, denen in 2 Fällen eine febrile Lymphadenitis inguinalis vorausging. Trotzdem war es nicht in allen Fällen notwendig, das Präparat abzusetzen und auf eine andere Therapie überzugehen.

Zusammenfassend kann man mit ruhigem Gewissen sagen, daß die Verträglichkeit der uns hier in erster Linie interessierenden Präparate BZ 55 und D 860 eine gute ist und daß diese, sich auf eine über 5jährige Beobachtung stützenden Ergebnisse, wohl auch weiterhin zu Recht bestehen werden.

b) Biguanide

Mit Biguaniden wurden von den meisten Autoren, selbst im Tierversuch, überhaupt keine Organveränderungen festgestellt. Sicher ist, daß die schweren Leberparenchymschäden des Synthalins mit Biguaniden nicht zu erzeugen sind. Die von CREUTZFELDT und MOENCH nach DBI (W₃₂)

festgestellten, geringfügigen Einzelzellnekrosen sind nur unter extremen Versuchsbedingungen nachzuweisen. Etwas weniger günstig fällt ein Vergleich zwischen Guanidinen und Biguaniden hinsichtlich einer Nierenschädigung aus.

C R E U T Z F E L D T und M O E N C H fanden nach DBI beim Meer-schweinchen degenerative Veränderungen am Tubulusapparat der Niere in einem Ausmaß, wie es von ihnen angegeben wird, das den Veränderungen nach Synthalin B nur wenig nachstand. Freilich wurden hier Dosen verwandt, die infolge ihrer blutzuckerwirksamen Größenordnung nur ein Überleben der Tiere für die Dauer von 3 Tagen zuließ.

Die tierexperimentellen Daten über Organveränderungen nach Gaben von Guanidinderivaten haben im wesentlichen theoretisches Interesse, da ähnliche Dosen bei Menschen niemals verabreicht werden können. Sie geben uns jedoch Anhaltspunkte dafür, welchen Organen spezielle Aufmerksamkeit bei der Überwachung der Guanidinthherapie zuzuwenden ist. Was klinisch ein großes Problem darstellt, sind die gastrointestinalen Unverträglichkeitserscheinungen. Der Appetitverlust, die Übelkeit und das Druck- und Völlegefühl im Magen sowie das Auftreten von Erbrechen und Durchfällen lassen sich bei entsprechender Dosiserhöhung bei den meisten Patienten erzeugen.

Die Wahrscheinlichkeit von Leberschädigungen, die durch die Erfahrungen, die mit den Synthalin-Präparaten gemacht wurden, wurde auch für die Biguanid-Präparate von vornherein als sicher angenommen. Es ergab sich deshalb die Notwendigkeit einer besonders eingehenden Prüfung. Dabei muß man unterscheiden zwischen der akuten Toxizität, deren Ausdruck der hypoglykämische Schock ist, und der chronischen, die bei langdauernder Verabreichung auftritt.

Bei der akuten Toxizität ist das Auftreten toxischer Erscheinungen von der Höhe der Dosis abhängig. Organveränderungen, die als Folge eines hypoglykämischen Schocks auftreten, sind nicht präparat-spezifisch, sondern ganz allgemein dem perniziösen, glykopriven Zustand zuzuschreiben. Bei der, über einen längeren Zeitraum fortgesetzten Verabreichung von Biguaniden, zeigt sich ein deutlicher Unterschied zu den Diguamid- Präparaten (Synthalin).

Im Tierexperiment konnten auch bei monatelanger Belastung mit DBI (W_{32}) und Silubin (W_{37}) in therapeutischer Dosierung keinerlei Organschäden

festgestellt werden, wie es von M E H N E R T angegeben wird.

Sehr zahlreiche klinische Erfahrungen aus Amerika und Kanada an einem Krankengut von 50 000 Patienten und aus Europa an einer geringeren Patientenzahl, bestätigen das Tierexperiment.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Es wird über die orale Therapie auf Grund eigener klinischer Erfahrungen an einem Krankengut von über 3000 Diabetikern und auf Grund von Literaturangaben berichtet:

1. Das Insulin dürfte auch heute noch das weitaus wichtigste und in erster Linie in Frage kommende Mittel zur Behandlung des Diabetes mellitus sein, abgesehen von der Diät, die in allen Fällen unbedingt erforderlich ist. Die oralen Antidiabetica dürften nur dort angebracht sein, wo mit Insulin eine geeignete, dauerhafte Kompensation nicht zu erreichen ist.
2. Die Sulfonylharnstoff-Derivate kommen nach unserer Erfahrung in erster Linie bei dem sog. Insulinhemmungs-Diabetes, der Patienten im Alter von 45 - 60 Jahren umfaßt, in Frage. Eine kombinierte Behandlung mit Insulin kann bei Übergangsformen zum Mangeldiabetes und evtl. auch beim Gegenregulationsdiabetes gute Ergebnisse zeigen.

Im allgemeinen sollte dem D 860 der Vorzug gegeben werden, da hier eine chemotherapeutische Wirkung, und eine evtl. Züchtung resistenter Keime von vornherein ausgeschlossen ist.

3. Von den Biguaniden kam an unserer Klinik nur W₃₇ = Silubin bei einem großen Patientenmaterial zur Anwendung. Es scheint in erster Linie geeignet zu sein in Kombination mit Sulfonylharnstoff-Präparaten, um eine Kompensation zu erzielen, dann, wenn letztere keine ausreichende Wirkung allein zeigen, und an sich evtl. eine zusätzliche kleine Insulin-Injektion notwendig wäre. Diesem Personenkreis sind vor allem ältere Patienten zuzuordnen, Sklerotiker, bei denen bereits ein Übergang zum Altersmangel-Diabetes besteht.

Außerdem kann bei jüngeren, labilen Diabetikern durch zusätzliche

Silubin-Gaben zum Insulin manchmal eine bessere Stabilisierung erreicht werden. Gelegentlich war es auch möglich, abendliche Injektionen einzusparen.

Die Dosierung betrug an unserer Klinik 100 - 200 mg pro die. Eine Förderung von Azidosen, eine Verminderung der Alkalireserve, und ein Ansteigen der Milch- und Brenztraubensäure waren nach unseren Untersuchungen bei dieser Dosierung nicht festzustellen.

4. Die Verträglichkeit der oralen Antidiabetica ist bei richtiger Dosierung eine gute. Organveränderungen und -schädigungen sind bisher bei den Sulfonylharnstoffen und Biguaniden auch bei langzeitiger Verabreichung nicht beobachtet worden.

LITERATURVERZEICHNIS

- BÄNDER, A. Verh. Dtsch. Ges. Pharmakol. (1955)
- BÄNDER, A. Dtsch. med. Wschr. 84, 996 (1959)
- BERINGER Wien. med. Wschr. 108, 880 (1958)
- BERTRAM F., BENDFELDT E. und OTTO H.
"Indikationen und Erfolge der peroralen Behandlung
des Diabetes mellitus mit einem Sulfonylharnstoff-
derivat".
Dtsch. med. Wschr. 81, 8. 274-278 (1956)
- CURCHOD, B. Ambulante Behandlung mit Biguaniden.
Int. Biguanid-Symposium S.153-155 (1960)
- FRANKE H. und FUCHS J. "Ein neues antidiabetisches Prinzip"
Dtsch. med. Wschr. 80, 40, 1449 - 1452 (1955)
- JANBON M., LAZERGES P., METROPOLITANSKI J. H.
Montpellier med. 21-22, 489 (1942)
- JANBON M., CHAPTAL J., VEDAL A., SCHAAP J.
Montpellier med. 21-22, 441 (1942)
- LOUBATIERES A., GOLDSTEIN L., METROPOLITANSKI J., SCHAAP J. D.
Comm. XLIII Congr. Medic. alienistes et neuro-
logistes de France et des pays de langue francaise
Montpellier 28-30 (oct. 1942)
- MEHNERT H. und GEORGII, Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 723 (1959)
- MEHNERT H. und KRALL, Dtsch. med. Wschr. 85, 577 (1960)
- MOHNIKE G. und STÖTTER G. "Klinische Ergebnisse mit D 860"
Dtsch. med. Wschr. Sonderdruck 81 Nr. 21, 826-
835 (1956)
- RADOSLAV. Wr. Arch. f. inn. Med. 8, 395 (1924)
- SCHOLZ J. und BÄNDER A. Dtsch. med. Wschr. 21, 825-826 (1956)
- STÖTTER, G. Die Medizinische Nr. 17, 629 - 634 (1957)

- TYBERGHEIN and WILLIAMS. Proc.Soc. exp. Biol. (N.Y.) 96, 26 (1957)
- WALKER R.S., LINTON A.L. British med. J. 1005 (1959)
- WATANABE, S.J. Biol. Chem. Baltimore 33, 253 (1918)
34, 65 (1918)
- WEHLING H. Münch.med. Wschr. 98, Nr. 49, 1699 - 1704
(1956)

Nach Beendigung meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. Dr. F. STEIGERWALDT, der mir das Thema freundlicherweise zur Verfügung gestellt hat, meinen wärmsten Dank aussprechen.

Desgleichen danke ich Herrn Dr. Reinhold KINK, der mir das nötige Material zur Verfügung stellte.

LEBENS LAUF

Am 15. 9. 1935 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Abraham Dzialoszycki und seiner Ehefrau Salomea, geb. Baum, in Radom, Polen, geboren.

Zur Schule begann ich erst im Jahre 1946 in München zu gehen, weil wir während der Kriegsjahre in Polen bei einem Bauern versteckt waren. Ich besuchte das Hebräische Gymnasium in München und absolvierte dort die 6. Klasse. Im Sommer 1954 legte ich an der Oberrealschule in d. Frühlingsstraße die Reifeprüfung ab. Anschließend immatrikulierte ich mich an der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München und bestand hier im Sommer 1958 das Physikum. Am 1. Januar 1957 vermählte ich mich mit Frl. Hana Lewiter aus Haifa, Israel. Meine sechs klinischen Semester studierte ich weiter in München und beabsichtige das medizinische Staatsexamen hier abzulegen. Ich famulierte drei Monate am Rambam Krankenhaus in Haifa, Israel, und sechs Wochen in München an der III. medizinischen Abteilung am Schwabinger Krankenhaus. Nach Beendigung meines medizinischen Studiums, beabsichtige ich mich in Israel niederzulassen.

